

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. Juni 2005 (16.06.2005)

PCT

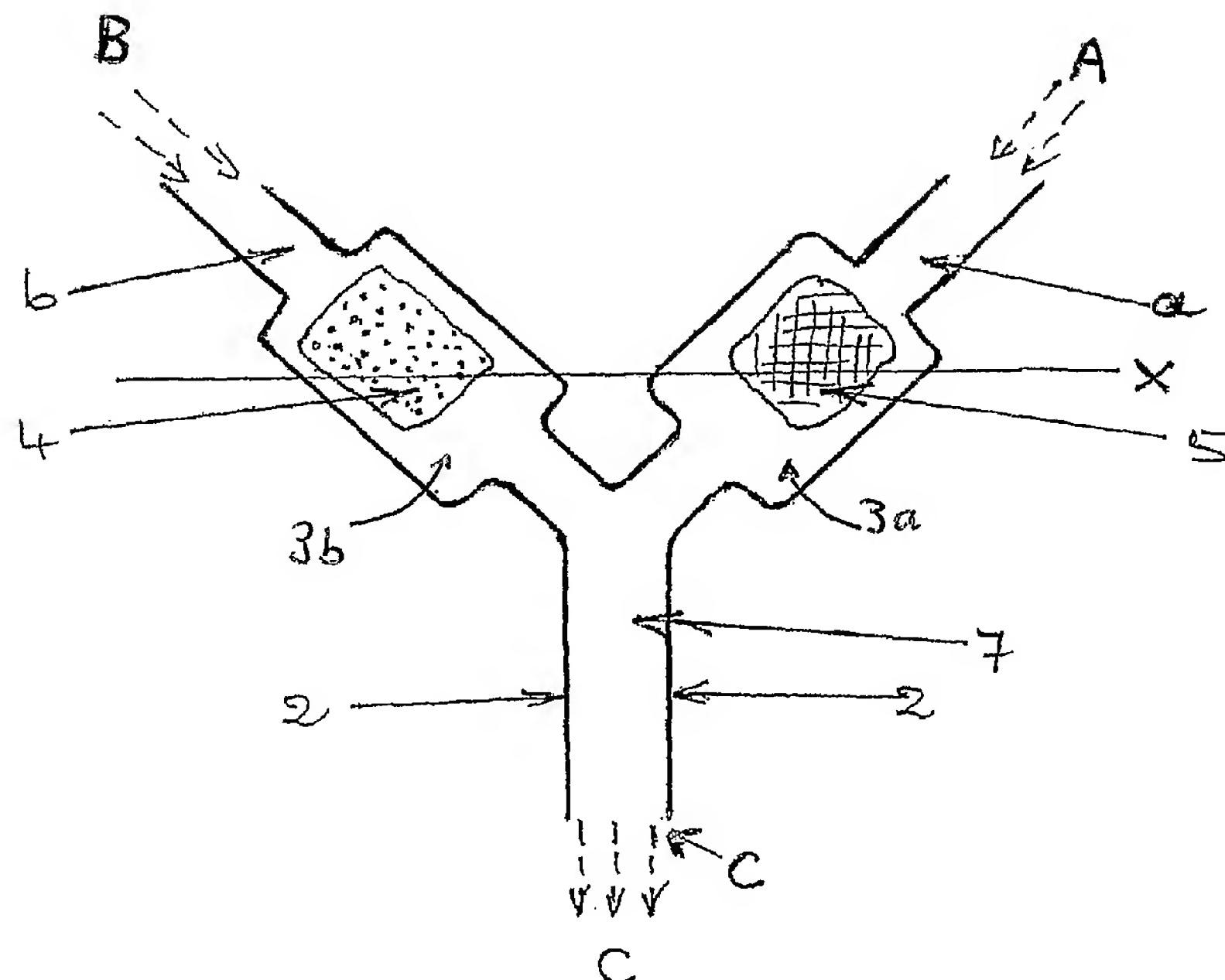
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/053444 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A24F 47/00**, A61M 15/06
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/012947
- (22) Internationales Anmeldedatum:
16. November 2004 (16.11.2004)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
103 56 925.1 5. Dezember 2003 (05.12.2003) DE
- (71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG** [DE/DE]; Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **HORSTMANN, Michael** [DE/DE]; Fürst-Friedrich-Karl-Str. 9, 56564 Neuwied (DE). **LUDWIG, Karin** [DE/DE]; In der Au 9, 56589 Datzeroth (DE). **SCHMITZ, Christoph** [DE/DE]; Auf dem Sand 30, 56598 Rheinbrohl (DE). **SAMETI, Mohammad** [DE/DE]; Albertus-Magnus-Str. 32, 53177 Bonn (DE). **PRZYBYLLA, Yves-Thorsten** [DE/DE]; Auf dem Teich 7, 56645 Nickenich (DE).
- (74) Anwalt: **FLACCUS, Rolf-Dieter**; Bussardweg 10, 50389 Wesseling (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: INHALER FOR BASIC PHARMACEUTICAL AGENTS AND METHOD FOR PRODUCTION THEREOF

(54) Bezeichnung: INHALATOR FÜR BASISCHE PHARMAZEUTISCHE WIRKSTOFFE SOWIE VERFAHREN FÜR DESSEN HERSTELLUNG



(57) Abstract: The invention relates to a device, for the administration of basic agents, in particular nicotine, to the human or animal body, by means of inhalation, comprising a first preparation containing nicotine base or/and a further basic agent and, furthermore, a second or further preparations, whereby at least one preparation contains at least one volatile acid suitable for inhalation.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2005/053444 A1



MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

- (84) **Bestimmungsstaaten** (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

- *hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,*

MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO Patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

- *Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US*

Veröffentlicht:

- *mit internationalem Recherchenbericht*
— *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

- (57) **Zusammenfassung:** Eine Vorrichtung zur Verabreichung von basischen Wirkstoffen, insbesondere Nicotin, an den menschlichen oder tierischen Körper durch Inhalation, enthält eine erste Zubereitung, welche einen Gehalt an Nicotin-Base oder/und einem anderen basischen Wirkstoff aufweist, und enthält ferner eine zweite oder mehrere weitere Zubereitungen, wobei mindestens eine Zubereitung einen Gehalt an mindestens einer flüchtigen und zur Inhalation geeigneten Säure aufweist.

Inhalator für basische pharmazeutische Wirkstoffe sowie Verfahren für dessen Herstellung.

5 Die Erfindung betrifft Vorrichtungen zur Verabreichung von basischen Wirkstoffen, insbesondere Nicotin, an den menschlichen oder tierischen Körper durch Inhalation. Die Erfindung betrifft ferner Herstellungsverfahren, mit denen solche Vorrichtungen erhalten werden können, sowie die Verwendung der genannten Vorrichtungen zur Raucher-Entwöhnung 10 oder zur rauchfreien Stillung des Nicotin-Verlangens bei situativer Notwendigkeit.

Nicotin-Inhalatoren zur Verabreichung von Nicotin über die Atemluft beim Einatmen sind seit mehreren Jahren bekannt 15 (z. B. US 4 917 120 und US 5 167 242). Seit einigen Jahren sind Nicotin-Inhalatoren auch in einigen europäischen Ländern als Raucher-Entwöhnungsprodukte auf dem Markt erhältlich ("Nicorette®"; Pharmacia/Pfizer). Der letztgenannte Nicotin-Inhalator weist allerdings nur eine geringe Verbreitung auf, da mit dieser Vorrichtung nur geringe Nicotin-Mengen bei der Inhalation zur Wirkung gelangen. Dies 20 liegt insbesondere an grundsätzlichen Mängeln bekannter Inhalator-Technologien und der damit erreichbaren Verträglichkeit. Insbesondere sind die durch die alkalischen Eigenschaften des Nicotins verursachten lokalen reizenden 25 Wirkungen auf die Schleimhaut der Atemwege nachteilig, da sie einen Hustenreiz auslösen, woraus eine verringerte Aufnahme der vom Inhalator abgegebenen Nicotindämpfe resultiert. Auf diese Weise kommen nur sehr geringe Mengen Nicotin 30 zur Aufnahme in den Körper.

Aufgabe der Erfindung war es deshalb, einen Nicotin-Inhalator bereitzustellen, der eine möglichst reiz-arme, intensive 35 Aufnahme von Nicotin über die Atemwege ermöglicht.

Diese Aufgabe wird durch die Vorrichtungen gemäß Hauptanspruch und die davon abhängigen Ansprüche, sowie durch das Herstellungsverfahren nach Anspruch 19 und nach den da-
5 von abhängigen Ansprüchen gelöst.

Demnach zeichnet sich eine erfindungsgemäße Vorrichtung da-
durch aus, dass sie eine erste Zubereitung enthält, welche
einen Gehalt an Nicotin-Base oder/und einem anderen flüch-
10 tigen, inhalierbaren basischen Wirkstoff aufweist, und dass
sie ferner eine zweite Zubereitung oder mehrere weitere Zu-
bereitungen enthält, wobei diese zweite Zubereitung oder
mindestens eine der weiteren Zubereitungen einen Gehalt an
15 mindestens einer flüchtigen und zur Inhalation geeigneten
Säure aufweist. Demgemäß zeichnen sich die erfindungsgemä-
ßen Vorrichtungen dadurch aus, dass beim Inhalieren außer
der Wirkstoffbase (z. B. Nicotinbase) gleichzeitig auch ei-
ne oder mehrere flüchtige saure Verbindungen inhaliert wer-
den.
20

Die erfindungsgemäßen Vorrichtungen eignen sich zur Verab-
reichung von basischen Wirkstoffen, insbesondere von Nico-
tin, an den menschlichen oder tierischen Körper durch Inha-
lation. Als basische Wirkstoffe kommen beispielsweise Sele-
25 gillin oder/und Mecamylamin in Betracht. Die Kombination Ni-
cotin mit Mecamylamin wird besonders bevorzugt zur Raucher-
Entwöhnung verwendet.

Durch die gleichzeitige Anwesenheit einer ersten Zuberei-
30 tung, welche Nicotin-Base (oder eine andere Wirkstoffbase)
enthält, und einer weiteren Zubereitung, welche eine flüch-
tige Säure enthält, wird bewirkt, dass bei der Inhalation
Nicotin-Base und die flüchtige Säure verflüchtigt werden,
wobei es durch die Vermischung der basischen und sauren
35 Dämpfe in der Vorrichtung zur Bildung des entsprechenden
Nicotin-Salzes (oder des entsprechenden Salzes der anderen

Wirkstoffbase) kommt. Dieses Salz gelangt in Form von Flüssigkeitströpfchen oder in partikulärer Form mit der Einatmungsluft in die Atemwege. Wegen der neutralen Schleimhautreaktion des Salzes weist diese Art der Inhalation eine weitaus bessere Verträglichkeit auf, als dies bei bekannten 5 Inhalations-Vorrichtungen möglich ist.

Dabei wird bevorzugt, dass die erwähnte erste, Nicotin-Base enthaltende Zubereitung und die zweite, säurehaltige Zubereitung separaten Stellen innerhalb der Vorrichtung appliziert sind. Dadurch ist es möglich, die Lufteinströmkanäle in der Weise zu gestalten, dass beim Inhalieren ein Teil 10 des Luftstroms über die erste Zubereitung und ein anderer Teil des Luftstroms über die zweite Zubereitung hinwegströmt, und dass sich nachfolgend beide Luftströme (mit der darin enthaltenen verflüchtigten Nicotin-Base und Säure) 15 vereinigen und danach eingeatmet werden können.

Bei der Inhalation wird die in der ersten Zubereitung enthaltene Wirkstoff-Base (z. B. Nicotin-Base) und die in der zweiten Zubereitung enthaltene flüchtige Säure passiv verflüchtigt. Wahlweise kann dieser Vorgang durch Wärmeanwendung beschleunigt werden; hierfür geeignete Mittel sind dem Fachmann bekannt. 20

Bei der Anwendung der erfindungsgemäßen Vorrichtungen kommt es - insbesondere bei hohen Konzentrationen der Wirkstoffbase und der Säure in den Dämpfen - zur Aerosolbildung in der einströmenden Umgebungsluft. Diese Aerosolbildung ergibt sich aus der geringeren Flüchtigkeit des entstehenden Nicotinsalzes, Salzgemisches oder Salzlösungs-Tröpfchens. Die Aerosolbildung ist zugleich die Ursache für eine wesentlich gesteigerte Verträglichkeit, da Nicotin nun nicht mehr frei vorliegt und nicht mehr alkalisch über die Gas-Außenphase einwirken kann. Dies hat zur Folge, dass lediglich die partikuläre Niederschlagung von Aerosolteilchen in 25 30 35

den Alveolen zur Wirkstoffapplikation in der Lunge und zur Aufnahme (Resorption) führen kann. Diese Aerosol-Tröpfchen, als teilweise in Wasser gelöste Salzbestandteile oder als feste Dispersion, weisen wegen der neutralen (statt alkalischen) Schleimhautreaktion eine weit bessere Verträglichkeit auf, als dies mit den im Stand der Technik bekannten Vorrichtungen möglich ist.

Die Aerosolbildung ist hilfreich, aber für das Zustandekommen des erfindungsgemäßen therapeutischen Ergebnisses nicht zwingend notwendig. Insgesamt kann eine hohe Verdünnung der Zufuhrdämpfe - wodurch die Aerosolbildung unterdrückt wird - sogar nützlich in Bezug auf die Verträglichkeit sein.

Die Größe der durch das erfindungsgemäße Inhalations-System gebildeten Aerosolteilchen hängt vor allem von der Geschwindigkeit der Luftführung (Strömungsgeschwindigkeit) und von den Konzentrationen der einzelnen gasförmigen Bestandteile (basischer Wirkstoff bzw. Säure) in der Mischungszone ab.

Vorteilhaft für die alveolare Aufnahme sind Aerosolteilchen deren Größe weniger als 10 µm beträgt (mittlerer Durchmesser), beispielsweise 5 bis 10 µm.

Nach einer bevorzugten Ausführungsform weist die Inhalations-Vorrichtung eine erste Lufteinlaßöffnung, eine zweite Lufteinlaßöffnung und eine Luftaustrittsöffnung auf. Diese Öffnungen sind in der Weise angeordnet, dass der durch die erste Einlaßöffnung einströmende Luftstrom vorwiegend über die genannte erste Zubereitung hinwegströmt, und der durch die zweite Einlaßöffnung einströmende Luftstrom vorwiegend über die genannte(n) zweite oder weitere(n) Zubereitung(en) hinwegströmt, und wobei sich die beiden Luftströme im weiteren Verlauf vereinigen und durch die genannte Austrittsöffnung aus der Vorrichtung austreten.

Ferner wird bevorzugt, dass die Vorrichtung im Innern längliche Vertiefungen, Rinnen oder Kanäle aufweist, wodurch ein erster und zweiter Luftzufuhrkanal und ein Luftaus-
trittskanal gebildet werden. Diese Luftströmungswege öffnen
5 sich jeweils über die genannten Lufteintritts- bzw. Aus-
trittsöffnungen nach außen. Die erwähnte erste Zubereitung
befindet sich in derjenigen länglichen Vertiefung, welche
den ersten Luftzufuhrkanal bildet, und die genannte zweite
Zubereitung befindet sich in derjenigen länglichen Vertie-
fung, welche den zweiten Luftzufuhrkanal bildet. Dabei wird
10 bevorzugt, dass die Zubereitungen jeweils in der Nähe der
Lufteintrittsöffnung appliziert sind.

Allgemein wird ein annähernd äquimolares Verhältnis der mo-
15 laren Verdampfungsrationen der beiden Komponenten (Wirkstoff-
Base, Säure) angestrebt. Wenn - wie beschrieben - die nico-
tinhaltige Zubereitung und die säurehaltige Zubereitung in
zwei getrennten Luftzufuhrkanälen mit dazugehörigen Luft-
einlassöffnungen angebracht sind, dann lassen sich die je-
20 weiligen Abgaberaten unter anderem über die Strömungsver-
hältnisse in den beiden Kanälen steuern. Beispielsweise
kann für Nicotin eine Abgaberate von 100 µg/10s bei einem
durchlaufenden Luftstrom durch die erste Öffnung bzw. den
ersten Luftzufuhrkanal vorgesehen werden; in diesem Fall
25 würde sich - bei der Verwendung von Essigsäure als Säure-
Komponente - eine Abgaberate von ca. 50 mg/10s in dem ge-
nannten zweiten Luftstrom eignen.

Hinsichtlich der erzielbaren Freisetzungsraten wird bevor-
30 zugt, dass eine erfindungsgemäße Inhalationsvorrichtung
während eines Inspirationsvorganges, der eine Dauer von 1
bis 10 s hat und bei dem eine Einatmungsgeschwindigkeit von
0,1 bis 1 l / min erreicht wird, 5 bis 250 µg, vorzugsweise
10 bis 100 µg, Nicotinbase oder einen anderen basischen
35 Wirkstoff aus der genannten Zubereitung in die eingeatmete
Luft freisetzt. Beispielsweise können während eines Atem-

zugs von 10 s und bei Einatmungsgeschwindigkeiten zwischen 0,1 und 1 l/min 100 µg Nicotinbase verabreicht werden; diese Abgaberate ist therapiegerecht.

5 Um den Einatmungsvorgang möglichst wenig zu behindern, wird bevorzugt, dass die Vorrichtung im gesamten Aufbau hohe Durchlaßquerschnitte aufweist. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn die Leitungsquerschnitte der Lufteinström-öffnungen und der Luftausströmöffnung so bemessen sind, 10 dass der negative Differenzdruck in der Mundhöhle während des Einatmungsvorgangs höchstens 300 Pa beträgt.

Als flüchtige Säure wird bevorzugt Essigsäure verwendet; auch andere Säuren können verwendet werden, sofern sie bei 15 Raumtemperatur (ca. 15-25 °C) flüchtig sind oder durch Wärmeeinwirkung (bis ca. 100 °C) in die Dampfphase überführt werden können (z. B. Milchsäure, Apfelsäure, Propionsäure). Auch Kombinationen verschiedener Säuren können verwendet 20 werden. Essigsäure wird aufgrund der hohen Flüchtigkeit in einer geringeren Konzentration und in einer höheren Gesamtmenge, sowie in Kombination mit Zuschlagstoffen eingesetzt. Als flüchtige, inhalierbare basische Wirkstoffe werden insbesondere solche Wirkstoffe verstanden, die bei den genannten Temperaturen flüchtig sind oder in die Dampfphase über- 25 führt werden können.

Ferner ist nach einer besonderen Ausführungsform vorgesehen, dass die den Wirkstoff enthaltende Zubereitung zusätzlich mindestens ein zur Inhalation geeignetes flüchtiges Lösemittel (vorzugsweise Ethanol) oder/und mindestens einen flüchtigen Hilfsstoff (vorzugsweise Menthol) enthält. 30 Ebenso kann auch die säurehaltige Zubereitung mindestens ein solches Lösemittel oder/und mindestens einen flüchtigen Hilfsstoff enthalten. Als flüchtige Hilfsstoffe kommen insbesondere als angenehm empfundene Geschmacks- und Duftstoffe in Betracht (z. B. Limonen, Eucalyptol, Minzöle, 35

Campher, oder andere Stoffe aus der Gruppe der Terpene; auch Kombinationen der genannten Stoffe).

Die Erfindung erstreckt sich ferner auf Verfahren zur Herstellung der erwähnten Vorrichtungen. Diese Verfahren weisen im allgemeinen die folgenden Schritte auf:

- Herstellung eines Formteils durch Tiefziehen oder andere dem Fachmann bekannte Verfahren zur Formgebung (z. B. Spritzguss), wobei das Formteil eine erste längliche, konkave Vertiefung zur Aufnahme der genannten ersten Zubereitung und eine zweite längliche, konkave Vertiefung zur Aufnahme der genannten zweiten Zubereitung aufweist;
- Einbringen einer vorbestimmten Menge einer Nicotin-Base oder einen anderen basischen Wirkstoff enthaltenden ersten Zubereitung in die genannte erste Vertiefung;
- Einbringen einer vorbestimmten Menge einer Säure(n) enthaltenden zweiten Zubereitung in die genannte zweite Vertiefung.

Die erfindungsgemäßen Vorrichtung können auf einfache und kostengünstige Weise unter Verwendung von durch Tiefziehen erzeugten Formteilen hergestellt werden. Vorzugsweise eignet sich dafür ein Polyestermaterial, das mit einer für den basischen Wirkstoff, insbesondere für Nicotin, undurchlässigen Beschichtung versehen ist. Hierfür kommt vor allem ein Copolymer aus Acrylonitril und Methacrylat in Betracht (Barex®; BP). Bevorzugt wird eine Polyethylentherephthalat-Barex-Laminatfolie verwendet.

Durch Tiefziehen werden in einem Formteil längliche Vertiefungen angebracht, welche zur Ausbildung der beiden Luftzuführwege bestimmt sind. Ferner kann eine weitere längliche Vertiefung angebracht werden, welche mit den beiden genannten Vertiefungen in Verbindung steht und zur Bildung des

Luftaustrittskanals bestimmt ist. Die Luftzufuhrwege bzw. der Luftaustrittskanal sind im wesentlichen zylindrisch gestaltet, können aber auch eine davon abweichende Geometrie aufweisen.

5

Das mit den Vertiefungen versehene Formteil bildet das Unterteil der Vorrichtung; das Oberteil kann durch ein zweites Formteil mit entsprechend angebrachten Vertiefungen gebildet werden, oder durch eine ebene Folie oder Schicht als 10 Abdeckung. Ober- und Unterteil werden nach Applikation der Zubereitungen auf bekannte Weise miteinander verbunden (z. B. Kleben, Siegeln).

Die Vertiefungen in dem Formteil bzw. den Formteilen, durch 15 welche die Luftzufuhr-Kanäle gebildet werden, können durch Anbringen von zusätzlichen Aussackungen (ebenfalls durch Tiefziehen erzeugbar) so gestaltet werden, dass die Abdampfrate der jeweiligen flüchtigen Komponente geometrisch eingeschränkt werden kann. Durch diese Maßnahme ergibt sich 20 eine zusätzliche Möglichkeit, um die bevorzugte Abgabe von Wirkstoff-Base und Säure in äquimolaren Mengen zu bewirken.

Die Vorrichtung wird zumindest teilweise, vorzugsweise aber vollständig, aus einem für den/die Wirkstoff(e) undurchlässigen Material hergestellt insbesondere aus Polyestermaterial, welches mit der erwähnten Beschichtung versehen ist, und/oder aus Metallfolie(n), oder Kombinationen der genannten Materialien.

30 Als Grundmaterial für die Herstellung der genannten Zubereitungen eignen sich grundsätzlich alle Materialien, die zur Herstellung eines Reservoirs verwendet werden können, das Nicotin-Base oder eine andere Wirkstoff-Base oder die erwähnte flüchtige Säure aufnimmt und unter den Bedingungen 35 einer Inhalation durch Verdampfung an die Umgebungsluft ab-

gibt. Hierfür geeignete Materialien sind dem Fachmann bekannt.

Beispielsweise eignen sich Polymermaterialien, wie sie z. B. bei der Herstellung von Wirkstoff-Reservoirs von transdermalen therapeutischen Systemen verwendet werden. Dabei wird der Wirkstoff (oder die Säure(n)) in einem polymeren Grundmaterial (z. B. Polyacrylate), wahlweise unter Hinzfügen von Hilfsstoffen, aufgelöst oder dispergiert, und die entstandene Masse wird auf eine inerte Unterlage beschichtet und trocknen gelassen. Aus der getrockneten wirkstoffhaltigen Schicht werden Stücke bestimmter Flächengröße und Schichtdicke, mit bekanntem Wirkstoff- oder Säure-Gehalt, abgetrennt. Diese können dann, wie beschrieben, als die erwähnten Zubereitungen in eine erfindungsgemäße Vorrichtung eingebracht werden. Die geeignete Schichtdicke und Flächengröße der in den Luftströmungsraum der Vorrichtung eingebrachten flächenförmigen Zubereitungen ergibt sich aus der pharmazeutischen Praxis.

Die in eine erfindungsgemäße Vorrichtung eingebrachte Nicotin-Zubereitung weist typischerweise einen Gehalt von 10 Gew.-% auf, und die Dosis beträgt typischerweise 500 mg. Die im Einzelfall verwendete Konzentration und Dosis kann von diesen Beispielwerten abweichen; insbesondere kann der Wirkstoff-Gehalt 1 bis 80 Gew.-% und die Dosis 10 bis 1000 mg betragen.

Als Polymer-Grundmaterialien eignen sich insbesondere Polymeren aus der Polyethylene, Polypropylene, Silikonpolymere (Polydimethylsiloxane) und Poly(meth)acrylaten umfassenden Gruppe.

Die erwähnten Zubereitungen können ferner unter Verwendung thermoplastischer Polymere hergestellt werden, wobei diese thermisch verflüssigt werden und die Inhaltsstoffe (basi-

scher Wirkstoff bzw. Säure) in der Hitze zudosiert werden. Die noch flüssige Zubereitung wird direkt an die dafür bestimmte Stelle der tiefgezogenen Inhalations-Vorrichtung appliziert und erstarren gelassen.

5

Eine weitere erfindungsgemäße Variante sieht vor, dass als Grundmaterial eine Mischung aus Silikonpolmyeren (Polydimethylsiloxan) und Vernetzer (z. B. ein platinhaltiger Vernetzer) verwendet wird. Zu dieser Mischung wird in kaltem Zustand Nicotin-Base bzw. die flüchtige Säurekomponente flüssig hinzudosiert. Eine vorherbestimmte Menge dieser Mischung wird jeweils an die dafür vorgesehenen Stellen der Vorrichtung appliziert. Nach Verschließen der Vorrichtung wird diese in der Hitze nachbehandelt, wodurch eine dreidimensionale Struktur der Wirkstoffabgabe-Zubereitungen erzeugt wird.

10

15

Die wirkstoffhaltige bzw. säurehaltige Zubereitung wird vorzugsweise in der Nähe der Lufteintrittsöffnung des jeweiligen Luftzuführkanals appliziert.

20

Zum Verschließen der Vorrichtung wird vorzugsweise ein für die flüchtigen Inhaltsstoffe impermeables Material verwendet, wie oben beschrieben.

25

Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird die Inhalations-Vorrichtung nach der Herstellung mit einer abziehbaren, für den/die basischen Wirkstoff(e) undurchlässigen Schutzschicht bedeckt. Diese Schutzschicht wird erst kurz vor der Anwendung durch den Anwender selbst entfernt.

30

Durch die aufgebrachte Schutzschicht wird ein den/die basischen Wirkstoff(e) enthaltendes Kompartiment und ein die Säure(n) enthaltendes Kompartiment gebildet, wobei beide Kompartimente im wesentlichen gasdicht voneinander getrennt und gegenüber der Umgebungsluft abgeschlossen sind. Auf diese Weise wird eine vorzeitige Reaktion und Alterung der Inhaltsstoffe verhindert. Erst nach Ablösen der Schutz-

35

schicht kann zwischen den beiden Kompartimenten wieder ein Gasaustausch stattfinden.

Falls erforderlich, werden auch die Luftzufuhr- und Auslassöffnungen durch eine Schutzfolie abgedeckt.

5

Die erfindungsgemäßen Vorrichtungen können in vorteilhafter Weise zur Raucher-Entwöhnung oder auch zur rauchfreien Stillung des Nicotin-Verlangens bei situativer Notwendigkeit verwendet werden.

10 Die Erfindung wird anhand der beigefügten Zeichnungen beispielhaft und in schematischer Darstellung erläutert. Die Bedeutungen der Bezugszeichen sind in allen Zeichnungen identisch, sofern nicht anders angegeben.

15 Fig. 1A zeigt eine erfindungsgemäße Vorrichtung (1) in der Handelsform (Schnittdarstellung). Die Vorrichtung wird von einer äußeren Wand (2) gebildet; sie weist zwei Luftströmungskanäle (a, b) auf, die sich etwa in der Mitte zu jeweils einer Kammer (3a, 3b) erweitern und sich danach zu 20 einem Luftausströmkanal (7) vereinigen.

In den Kammern (3a, 3b) befindet sich eine nicotinhaltige Zubereitung (5) bzw. eine säurehaltige Zubereitung (4).

Fig. 1A zeigt den Zustand der Vorrichtung vor dem Gebrauch. Die Ein- und Ausströmöffnungen der Luftströmungskanäle (a, b) sind noch verschlossen, und die Kammern (3a, 3b) sind durch Membranen (13) voneinander getrennt, so dass eine Durchmischung der beiden Komponenten (4, 5) noch nicht stattfinden kann.

30 Fig. 1B zeigt (ebenfalls im Längsschnitt) die in Fig. 1A gezeigte Vorrichtung im funktionsfähigen Zustand nach dem Öffnen der Membranen (13) (z. B. durch Hitzeeinwirkung oder Durchstoßen) und der Ein- und Ausströmöffnungen (A, B, C). Die Ein- und Ausströmöffnungen können beispielsweise durch 35 Aufbrechen oder Aufreißen entlang einer angebrachten Perfo-

rierung (11, 12 in Fig. 1A) geöffnet werden. (Schicht (8) ist in Fig. 1B nicht abgebildet).

Durch die Lufteinlaßöffnung (A) strömt die Luft während des Einatmens durch den Luftzuführkanal (a) einerseits und durch die Einlaßöffnung (B) und den Luftzuführkanal (b) andererseits. Die gestrichelten Pfeile geben die Strömungsrichtung der Luft während der Inhalation an. Die beiden Luftzuführkanäle (a, b) vereinigen sich zum Luftausströmkanal (7) mit der Luftausstromöffnung (C). Im Bereich des Luftzuführkanals (a) befindet sich unmittelbar hinter der Einströmöffnung (A) eine nicotinhaltige Zubereitung (5), und im Bereich des Luftzuführkanals (b) befindet sich unmittelbar hinter der Einströmöffnung (B) eine säurehaltige Zubereitung (4). Beim Hindurchströmen der Luft wird im Luftkanal (a) Nicotin aus der Zubereitung (5) verflüchtigt, und im Luftkanal (b) wird die in der Zubereitung (4) enthaltene saure Verbindung verdampft. Im Bereich des Luftausstrittskanals (7) mischen sich die alkalischen und sauren Dämpfe, und es wird ein annähernd neutrales bis leicht saures Milieu erreicht. Durch die Ausstrittsöffnung (C) wird das gebildete Aerosol, bestehend aus Umgebungsluft und darin enthaltenem Nicotinsalz, vorzugsweise über die Mundhöhle inhaliert.

Fig. 1C zeigt einen Querschnitt in der Ebene X der in Fig. 1B schematisch dargestellten Inhalationsvorrichtung. Die Luftzuführkanäle (a, b) sind durch Tiefziehen konkav vorgeformt. Im Bereich der Luftkanäle (a, b) befindet sich die wirkstoffhaltige Zubereitung (5) bzw. die säurehaltige Zubereitung (4). Die Vorrichtung wird unten durch eine flache, nicotin-undurchlässige Schicht (8) bedeckt.

Fig. 2A zeigt (im Längsschnitt) eine weitere Ausführungsform einer erfindungsgemäßen Inhalationsvorrichtung in ihrer Handelsform. Ein- und Ausströmöffnungen (A, B, C) sind

noch geschlossen. Der mittlere Bereich der Kanäle (a, b) ist jeweils zu einer Kammer (3a, 3b) aufgeweitet. Die Kammern (3a, 3b) der Einzelzubereitungen (4, 5) sind nebeneinander angeordnet und räumlich voneinander getrennt, so dass 5 noch keine Durchmischung stattfinden kann (Zustand vor dem Gebrauch).

Fig. 2B zeigt einen Querschnitt in der Ebene X der in Fig. 2A dargestellten Inhalationsvorrichtung. Die Luftzufuhrkanäle (a, b) und Kammern (3a, 3b) sind durch Tiefziehen in 10 der äußeren Wand (2) konkav vorgeformt. Im Innern der Kammern (3a, 3b) befindet sich die wirkstoffhaltige Zubereitung (5) bzw. die säurehaltige Zubereitung (4). Die Vorrichtung wird unten durch eine flache, nicotin-undurchlässige Schicht (8) bedeckt.

Fig. 2C ist eine weitere Längsschnitt-Darstellung der in Fig. 2A und 2B abgebildeten Ausführungsform. Die Vorrichtung befindet sich im gebrauchsfertigen Zustand. Hierzu 20 wird die in Fig. 2A abgebildete Vorrichtung vor der Anwendung entlang der Linie (14), die beispielsweise als Perforation oder Schwächungslinie ausgebildet sein kann, geknickt, so dass durch mittiges Falten die beiden Luftströmungskanäle (a, b) und Kammern (3a, 3b) in Längsrichtung 25 übereinander positioniert werden. Die Öffnungen der Lufeintritts- bzw. austrittskanäle können beispielsweise durch Aufbrechen entlang einer dafür vorgesehenen Perforierung (11, 12) geöffnet werden. Auf diese Weise wird eine funktionsfähige Inhalationsvorrichtung erhalten. Die gestrichelten Pfeile geben die Strömungsrichtung der Luft während der 30 Inhalation an. Auf die beiden Austrittsöffnungen (C, C') kann ein Rohr oder Mundstück (9) aufgesteckt werden, wodurch ein gemeinsamer Luftaustrittskanal (7') und eine gemeinsame Austrittsöffnung (D) gebildet werden.

Fig. 2D zeigt einen Querschnitt in der Ebene X der in Fig. 2C abgebildeten, funktionsfähigen Vorrichtung. Die Kammern (3a, 3b), die durch die tiefgezogenen Wände (2, 2') und Schichten (8, 8') gebildet werden, sind übereinander positioniert.

Fig. 2E zeigt einen Querschnitt in der Ebene Y der in Fig. 2C abgebildeten, funktionsfähigen Vorrichtung. Die gestrichelten Pfeile geben die Strömungsrichtung der Luft während der Inhalation an. Während der Einatmung streichen die Luftströme (A, B) durch getrennte Kanäle (a, b) über die in den Kammern (3a, 3b) befindlichen Zubereitungen (4, 5). Die gebildeten Dämpfe bzw. Aerosole vereinigen sich im Bereich des durch das Rohr oder Mundstück (9) gebildeten Luftaustrittskanals (7') und verlassen die Vorrichtung über die Austrittsöffnung (D).

Fig. 3A und 3B zeigen (in perspektivischer Darstellung) eine weitere Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung, wobei Fig. 3B ein Röhrchen oder Mundstück (30) darstellt, in welches der in Fig. 3A gezeigte zylinderförmige Einsatz (31) eingesetzt werden kann. Der Innenraum des Einsatzes (31) ist durch eine in Längsrichtung verlaufende Trennwand (32) in zwei Kammern (33, 34) unterteilt, die zur Aufnahme der Wirkstoffzubereitung bzw. der Säurekomponente (nicht abgebildet) bestimmt sind. Der Einsatz ist vom Zylindermantel (35) umgeben (in Fig. 3A teilweise aufgeschnitten). Im Bereich des hinteren Endes ist im Mantel eine Öffnung (36) vorgesehen, die als Lufteinströmöffnung dient. Eine weitere Lufteinströmöffnung (37) ist in der Stirnfläche (38), die das hintere Ende des Einsatzes (31) abschließt, vorgesehen. Fig. 3C zeigt diese Stirnfläche in der Draufsicht. Die Anzahl und die Anordnung der Öffnungen können variiert werden.

Bei der Herstellung wird in die Kammer (33, 34) eine nico-
tinhaltige Zubereitung, z. B. ein mit Nicotin getränktes
Trägermaterial (z. B. Schwamm, Filterpapier), eingelegt,
und in die jeweilige andere Kammer wird ein mit einer
5 flüchtigen Säure (vorzugsweise Essigsäure) getränktes Trä-
germaterial eingelegt; wahlweise kann auch ein Aroma- oder
Duftstoff mit eingearbeitet werden. Alle Öffnungen, d. h.
das Vorderende (V) und die Öffnungen (36, 37) werden mit ei-
ner geeigneten Schutzfolie verschlossen.

10 Vor dem Gebrauch werden die Schutzfolien entfernt und der
Einsatz (31) wird in das Mundstück (30) eingesetzt. Durch
das Saugen am Mundstück wird Luft über die beiden hinteren
Löcher (36, 37) angesaugt. Diese Luft strömt durch die bei-
15 den Kammern (33, 34) über die Trägermaterialien und nimmt
dabei Nicotin-, Säure- und gegebenenfalls Duftstoff-Dämpfe
mit. Diese Dämpfe werden im Bereich des Mundstücks verwir-
belt, bevor sie in die Mundhöhle gelangen. Durch das Durch-
mischen von Nicotin- und Säuredampf wird das Einatmen von
20 Nicotin erleichtert. Hierzu ist es vorteilhaft, wenn das
Mundstück (30) mit einer Vielzahl von Vorsprüngen oder Zäh-
nen (39) ausgestattet ist. Diese sind vorzugsweise in meh-
reren Reihen versetzt hintereinander angeordnet. Das Mund-
stück (30) ist eine im wesentlichen zylindrische Hülse, die
25 an beiden Enden offen ist. Vorzugsweise ist sie kürzer als
der Einsatz (31).

Die Vorsprünge oder Zähne (39) können auch als schrauben-
förmige, S-förmige oder spiralförmige Leitbleche ausgestal-
tet sein, wodurch eine stärkere Verwirbelung der Luft und
30 damit eine bessere Gasvermischung bewirkt wird.

Fig. 4A zeigt eine perspektivische Schnittdarstellung einer
weiteren Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung.
35 Die Vorrichtung umfaßt ein hülsenförmiges Mundstück (30),
an das ein Röhrchen (41) drehbar angesetzt oder aufgesteckt

oder eingesteckt werden kann (Pfeilrichtung). Vorzugsweise ist das Ende des Mundstücks (40) so gestaltet, dass das Röhrchen (41) beim Aufstecken auf das Mundstück einrastet. Die mundseitige Öffnung des Mundstücks ist, wie in Fig. 3 beschrieben, mit einer Vielzahl von Vorsprüngen 39 ausgestattet. Der Innenraum des Mundstücks (40) ist durch zwei Trennwände in vier Kammern unterteilt. Das Mundstück ist an beiden Enden offen. Diejenige Öffnung, die mit dem Röhrchen (41) verbunden wird, ist teilweise verschlossen. Vorzugsweise ist mindestens ein Sektor des im wesentlichen kreisförmigen Querschnitts des Mundstücks verschlossen, beispielsweise zwei gegenüberliegende Sektoren, wie in Fig. 4B gezeigt.

- Das aufsteckbare Röhrchen (41) ist an beiden Enden offen und im Innern auf die gleiche Weise (durch Wände (44, 45)) in vier Kammern unterteilt wie das Mundstück. In zwei gegenüberliegenden Kammern befindet sich die nicotinhaltige Zubereitung bzw. die säurehaltige Zubereitung.
- Ebenfalls vorgesehen sind Ausführungsformen, bei denen das Mundstück und das Röhrchen in zwei oder drei, oder mehr als 4 Innenräume unterteilt sind.
- Die Wände oder Leitbleche (44, 45) können auch schraubenförmig, S-förmig oder spiralförmig ausgestaltet sein, wodurch eine stärkere Verwirbelung der Luft und damit eine bessere Gasvermischung bewirkt wird.

Die Herstellung des nicotinhaltigen Röhrchens erfolgt in der Weise, dass das nicotinhaltige Trägermaterial in eine erste Kammer des Röhrchens eingebracht wird, und das säurehaltige Trägermaterial in die entsprechende gegenüberliegende Kammer (optional mit einem Duftstoff modifiziert). Alle Öffnungen werden mit einer geeigneten Folie verschlossen. Des weiteren besteht die Möglichkeit, die restlichen Kammern des Röhrchens mit weiteren Wirkstoffen oder Duftstoffen zu befüllen.

Zum Gebrauch werden die Schutzfolien entfernt, und das Röhrchen (41) wird auf das Mundstück (40) aufgesetzt, wobei es einrastet. Das Röhrchen ist drehbar eingerastet, so dass durch Drehen des Röhrchens (siehe Doppelpfeil), relativ zum Mundstück, die befüllten Kammern des Röhrchens geöffnet und geschlossen werden können. Damit hat der Verbraucher die Möglichkeit, den Luftstrom, den er inhalieren möchte, zu regulieren. Falls erforderlich, können die offenen Enden des Mundstücks bzw. des Röhrchens mit abnehmbaren Abdeckkappen verschlossen werden.

Fig. 5 zeigt (im Querschnitt) eine Abwandlung der in Fig. 4 beschriebenen Ausführungsform. Der Innenraum des Mundstücks (40) und des Röhrchens (41) ist in vier röhrenförmige Kammern (51, 52, 53, 54) unterteilt; (50) bezeichnet die zylindrische Wand des Mundstücks bzw. Röhrchens. Vorteilhaft ist dabei, dass die mit Wirkstoff bzw. Säure getränkten Trägermaterialien in Form von "Patronen" in das Röhrchen eingeführt werden können. Das Röhrchen kann in diesem Fall eine Einheit mit dem Mundstück bilden und mit diesem dauerhaft (aber drehbar) verbunden sein, d. h. die Vorrichtung ist insgesamt wiederverwendbar. Die "Patronen" können separat gelagert werden und können mit unterschiedlichem Nicotingehalt (oder mit unterschiedlichen Wirkstoffen) hergestellt werden.

Fig. 6 zeigt in schematischer Darstellung eine weitere vorteilhafte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung. Die wirkstoffhaltige Zubereitung (nicht abgebildet) befindet sich im ersten Kompartiment (61), das einen größeren Gasraum bildet, in dem sich die Wirkstoffdämpfe anreichern können. Die säurehaltige Zubereitung, gegebenenfalls auch mit Duftstoffen kombiniert, befindet sich in einem zweiten Kompartiment (62). Die dicken Pfeile deuten die Richtung der Luftströmungen beim Inhalieren an. Die Luft

wird durch die Einström-Öffnungen (64, 65) angesaugt. Diese können mit Ventilen versehen sein, um eine vorzeitige Vermischung der Inhaltsstoffe (Wirkstoff, Säure) oder/und ein Entweichen nach außen zu verhindern.

5

Beim Einatmen durch das Mundstück (63) strömt Luft auf zwei verschiedenen Wegen in die Vorrichtung: (i) Durch seitliche Öffnungen (64) strömt Luft in das Kompartiment (61) und spült dabei den durch Dampfdruck vorgesättigten Gasraum in die Mischzone vor dem Mundstück (63). (ii) Gleichzeitig wird Luft durch die seitlichen Öffnungen (65) in das zweite Kompartiment (62) eingesogen. Diese Luft spült dabei die Hilfsstoffe (Säure, ggf. Geschmacksstoffe) ebenfalls in die Mischzone vor dem Mundstück (63). Dort vermischen sich die beiden Luftströme miteinander. Dabei findet die erwünschte Neutralisation der Wirkstoffbase statt.

10

15

Ansprüche

1. Vorrichtung zur Verabreichung von basischen Wirkstoffen, insbesondere Nicotin, an den menschlichen oder tierischen Körper durch Inhalation, wobei die Vorrichtung

- eine erste Zubereitung enthält, welche einen Gehalt an Nicotin-Base oder/und einem anderen basischen Wirkstoff aufweist;
- eine zweite oder mehrere weitere Zubereitungen enthält, wobei mindestens eine Zubereitung einen Gehalt an mindestens einer flüchtigen und zur Inhalation geeigneten Säure aufweist.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die genannten Zubereitungen an separaten Stellen innerhalb der Vorrichtung appliziert sind.

3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die genannte erste Zubereitung Nicotin-Base oder/und einen anderen basischen Wirkstoff in Kombination mit mindestens einem zur Inhalation geeigneten Lösemittel enthält, wobei Ethanol bevorzugt wird.

4. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die genannte(n) flüchtige(n) Säure(n) in Kombination mit mindestens einem Inhalation geeigneten Lösemittel in der Zubereitung enthalten ist/sind, wobei Ethanol bevorzugt wird.

5. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die genannte(n) flüchtige(n), inhalierbare(n) Säure(n) aus der Gruppe ausgewählt

ist/sind, welche Essigsäure, Milchsäure, Apfelsäure und Propionsäure umfaßt.

6. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass sie während des Inhalationsvorganges Nicotin-Base einerseits und flüchtige Säure(n) andererseits in annähernd äquimolaren Mengen aus den genannten Zubereitungen freisetzt.

10 7. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass sie während eines Inspirationsvorganges, der eine Dauer von 1 bis 10 s aufweist und bei dem eine Einatmungsgeschwindigkeit von 0,1 bis 1 l / min erreicht wird, 5 bis 250 µg, vorzugsweise 10 bis 100 µg, Nicotinbase oder einen anderen basischen Wirkstoff aus der genannten Zubereitung in die eingeatmete Luft freisetzt.

20 8. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass bei der Inhalation im Innenraum der Vorrichtung Aerosolteilchen gebildet werden, wobei die Größe dieser Partikel vorzugsweise weniger als 10 µm beträgt.

25 9. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass die genannte(n) Zubereitung(en) mindestens einen weiteren flüchtigen und zur Inhalation geeigneten Zusatzstoff enthält/enthalten, vorzugsweise Menthol.

30 10. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass mindestens eine der genannten, Nicotin-Base oder Säure(n) enthaltenden Zubereitungen eine Polymer-Matrix aufweist, in welcher der Wirkstoff oder die Säure(n) enthalten ist/sind, vorzugsweise in gelöster oder dispergierter Form.

11. Vorrichtung nach Anspruch 10, wobei die Polymermatrix vorzugsweise auf der Basis von Polymeren aus der Polyethylene, Polypropylene, Silikonpolymere (Polydimethylsiloxane) und Poly(meth)acrylaten umfassenden Gruppe ausgewählt ist.

12. Vorrichtung einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie zumindest teilweise, vorzugsweise vollständig, aus einem für den/die Wirkstoff(e) undurchlässigen Material hergestellt ist, insbesondere aus Polyestermaterial, welches mit einem Copolymer aus Acrylonitril und Methacrylat beschichtet ist, und/oder aus Metallfolie(n), oder Kombinationen der genannten Materialien.

13. Vorrichtung einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie nach der Herstellung und während der Lagerung mit einer abziehbaren, für den/die basischen Wirkstoff(e) undurchlässigen Schutzschicht bedeckt ist, dergestalt, dass durch die abziehbare Schutzschicht ein den/die Wirkstoff(e) enthaltendes Kompartiment und ein die Säure(n) enthaltendes Kompartiment gebildet wird, wobei beide Kompartimente gasdicht voneinander getrennt und gegenüber der Umgebungsluft abgeschlossen sind.

14. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine erste Lufteinlaßöffnung, eine zweite Lufteinlaßöffnung und eine Luftaustrittsöffnung aufweist, dergestalt, dass der durch die erste Einlaßöffnung einströmende Luftstrom vorwiegend über die genannte erste Zubereitung hinwegströmt, und der durch die zweite Einlaßöffnung einströmende Luftstrom vorwiegend über die genannte(n) zweite oder weitere(n) Zubereitung(en) hinwegströmt, und wobei sich die beiden Luftströme im weiteren Verlauf vereinigen und durch die genannte Austrittsöffnung aus der Vorrichtung austreten.

15. Vorrichtung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Leitungsquerschnitte der Lufteinströmöffnungen und der Luftausströmöffnung so bemessen sind, dass der negative Differenzdruck in der Mundhöhle während des Einatmungsvorgangs höchstens 300 Pa, vorzugsweise höchstens 200 Pa beträgt.

16. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie zumindest ein durch Tiefziehen hergestelltes Formteil aufweist, in welchem längliche Vertiefungen angebracht sind, welche einen ersten Luftzuführkanal und einen zweiten Luftzuführkanal sowie einen durch Vereinigung dieser beiden Luftkanäle gebildeten Luftaustrittskanal bilden.

15
10
17. Vorrichtung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass sie jeweils ein durch Tiefziehen gebildetes Oberteil und Unterteil aufweist, wobei die beiden Formteile die genannten Vertiefungen aufweisen und derart miteinander verbunden sind, dass durch die gegenüberliegend angeordneten Vertiefungen ein erster Luftzuführkanal mit einer Lufteintrittsöffnung, ein zweiter Luftzuführkanal mit einer Lufteintrittsöffnung, sowie ein durch Vereinigung dieser beiden Luftkanäle gebildeter Luftaustrittskanal mit einer Luftaustrittsöffnung gebildet wird.

20
25
30
18. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die genannte erste Zubereitung sich in derjenigen länglichen Vertiefung befindet, welche den ersten Luftzuführkanal bildet, und die genannte zweite Zubereitung sich in derjenigen länglichen Vertiefung befindet, welche den zweiten Luftzuführkanal bildet, wobei bevorzugt wird, dass die Zubereitungen jeweils in der Nähe der Lufteintrittsöffnung appliziert sind.

19. Verfahren zur Herstellung einer Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 18, wobei das Verfahren die folgenden Schritte aufweist:

- Herstellung eines Formteils, vorzugsweise durch Tiefziehen, wobei das Formteil eine erste längliche, konkave Vertiefung zur Aufnahme der genannten ersten Zubereitung und eine zweite längliche, konkave Vertiefung zur Aufnahme der genannten zweiten Zubereitung aufweist;
- Einbringen einer vorbestimmten Menge einer Nicotin-Base oder einen anderen basischen Wirkstoff enthaltenden ersten Zubereitung in die genannte erste Vertiefung;
- Einbringen einer vorbestimmten Menge einer Säure(n) enthaltenden zweiten Zubereitung in die genannte zweite Vertiefung.

15 20. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass das gefüllte Formteil mit einer abziehbaren, für den/ die basische(n) Wirkstoff(e) undurchlässigen Schutzschicht bedeckt wird, dergestalt, dass durch die abziehbare Schutzschicht ein den/die Wirkstoff(e) enthaltendes Kompartiment und ein die Säure(n) enthaltendes Kompartiment gebildet wird, wobei beide Kompartimente gasdicht voneinander getrennt und gegenüber der Umgebungsluft abgeschlossen sind.

25 21. Verfahren nach Anspruch 19 oder 20, dadurch gekennzeichnet, dass bei der Herstellung des Formteils eine weitere längliche, konkave Vertiefung durch Tiefziehen gebildet wird, welche mit den beiden anderen genannten Vertiefungen in Verbindung steht und einen Luftaustrittskanal bildet.

30 35 22. Verfahren nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass das gefüllte Formteil mit einem als Oberteil dienenden Formteil verbunden wird, welches längliche Vertiefungen aufweist, die diejenigen des gefüllten Formteils entsprechen, so dass durch die jeweils übereinander liegenden Ver-

tiefungen ein erster Luftzufuhrkanal mit einer Lufteintrittsöffnung, ein zweiter Luftzufuhrkanal mit einer Lufeintrittsöffnung, sowie ein Luftaustrittskanal mit einer Luftaustrittsöffnung gebildet wird.

5

23. Verwendung eines Inhalators nach einem der Ansprüche 1 bis 18 zur Raucher-Entwöhnung oder zur rauchfreien Stillung des Nicotin-Verlangens bei situativer Notwendigkeit.

10

24. Verwendung eines Inhalators nach einem der Ansprüche 1 bis 18 zur gleichzeitigen Inhalation eines basischen Wirkstoffs und einer oder mehrerer flüchtiger saurer Verbindungen.

15

FIG. 1A

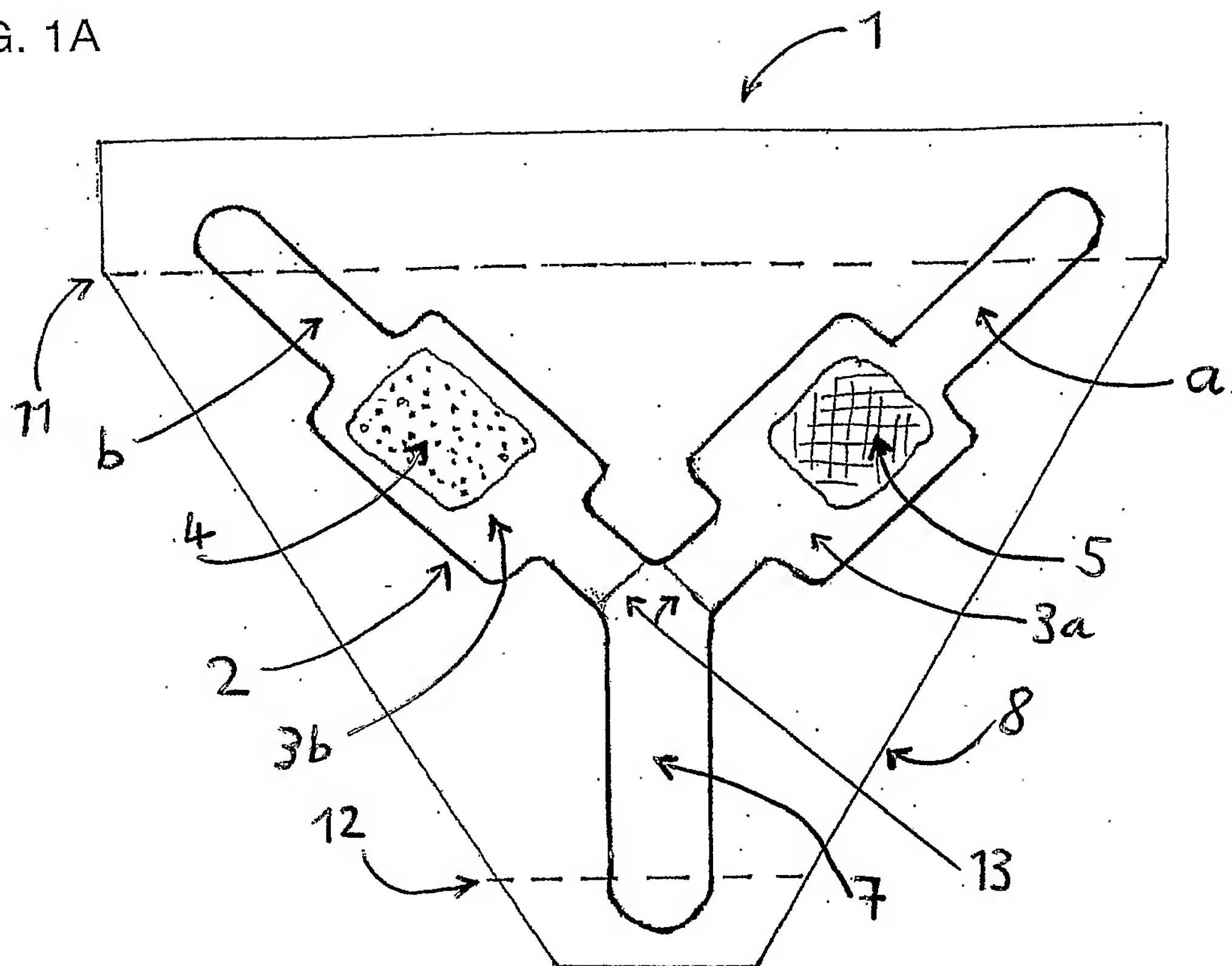


FIG. 1B

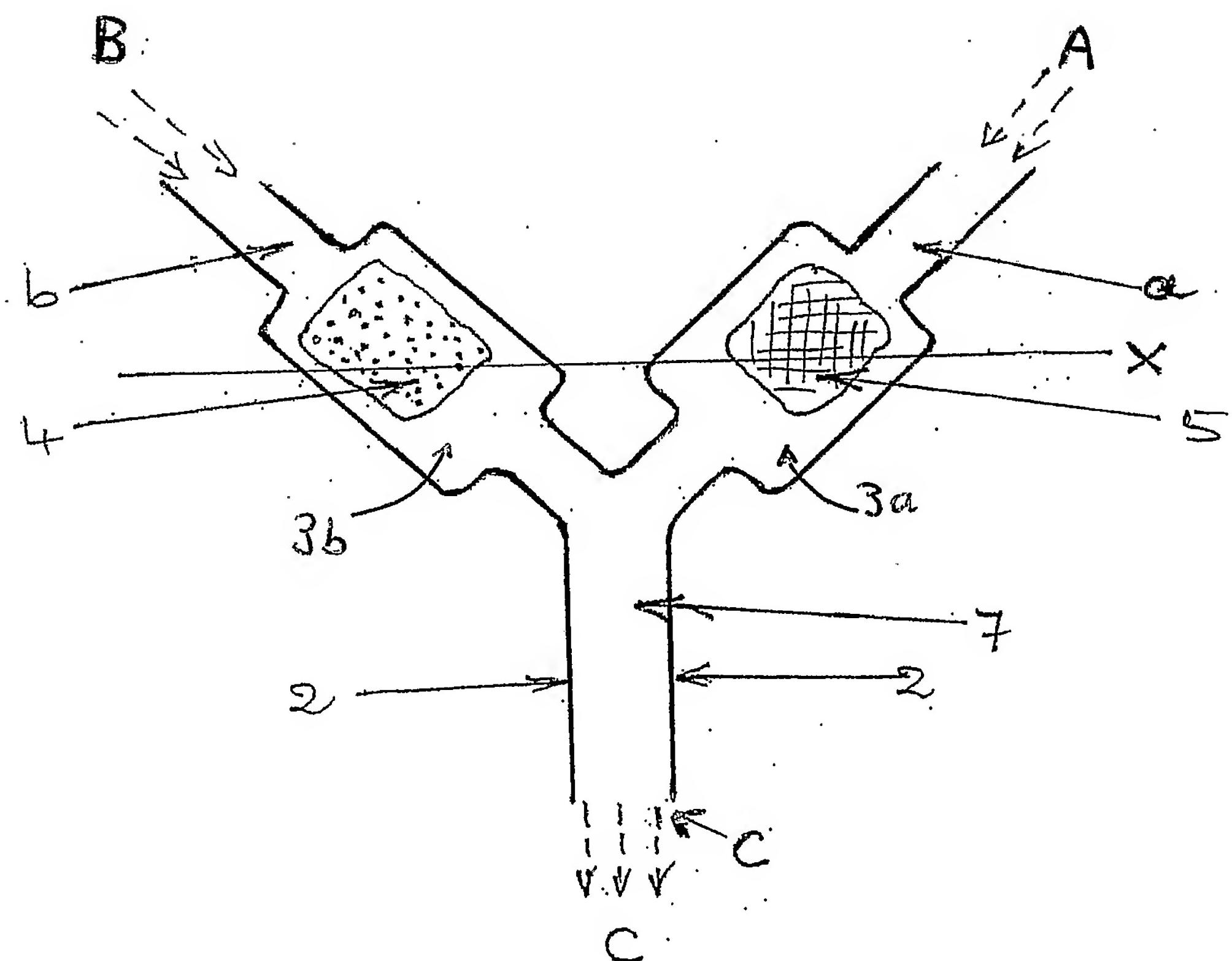


FIG. 1C

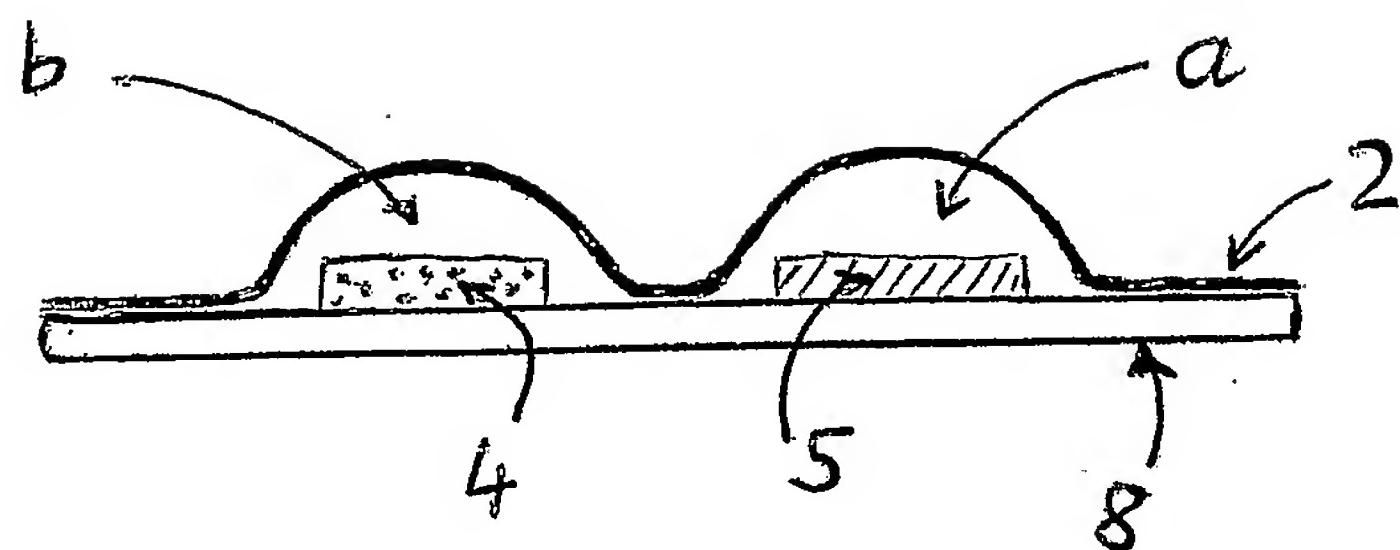


FIG. 2A

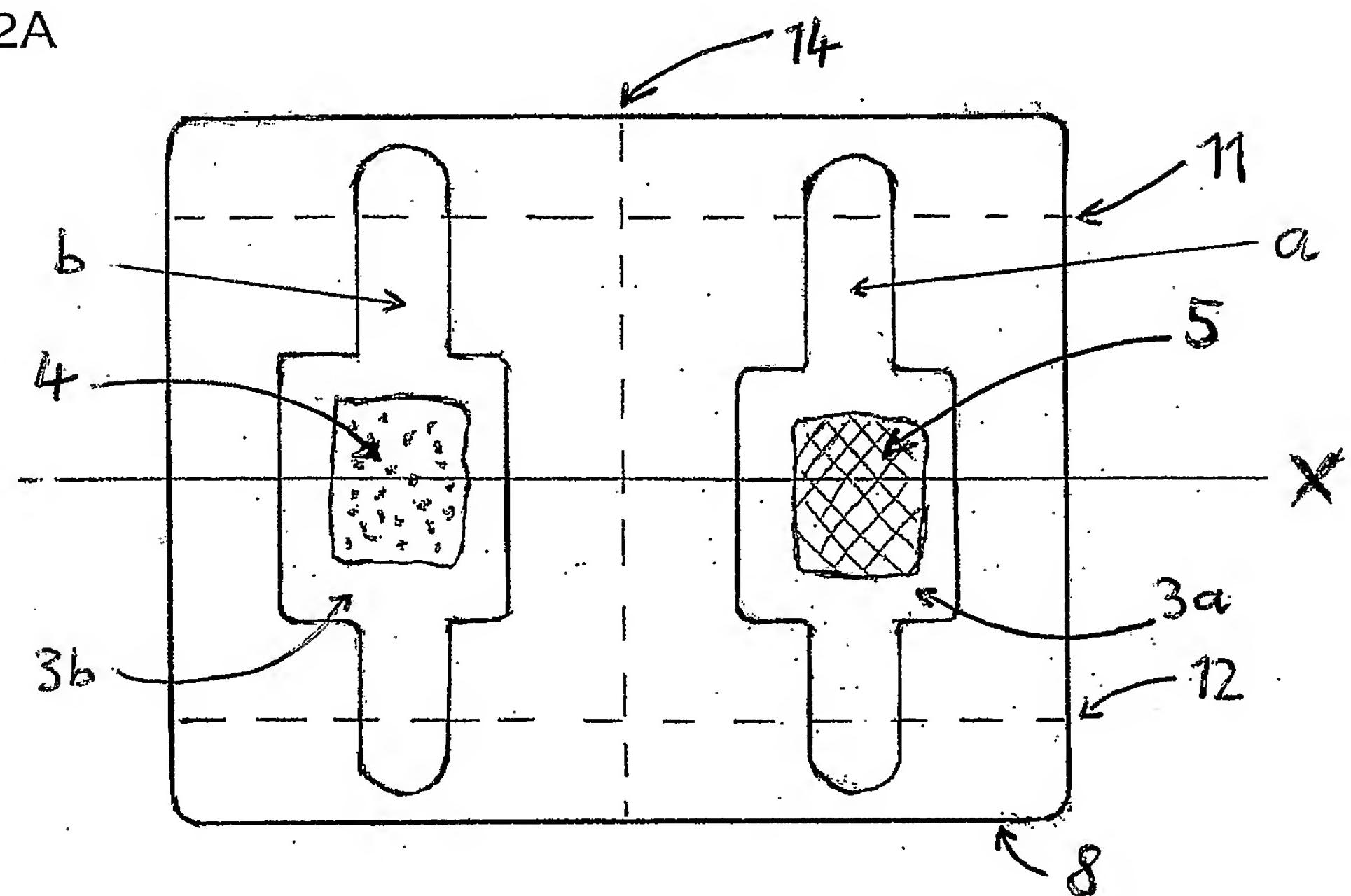


FIG. 2B

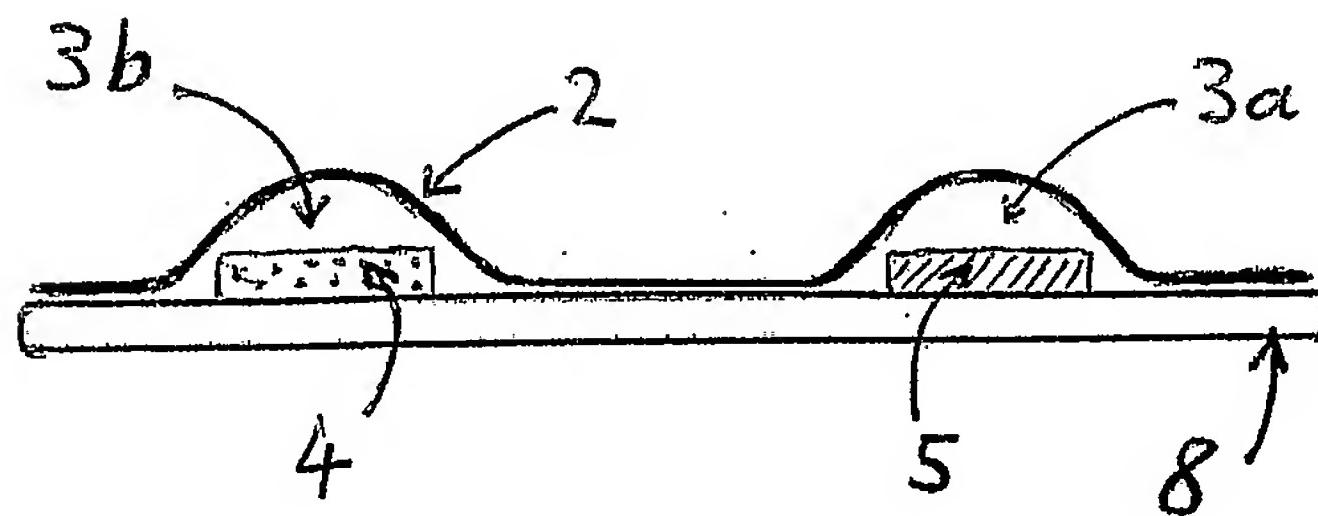


FIG. 2C

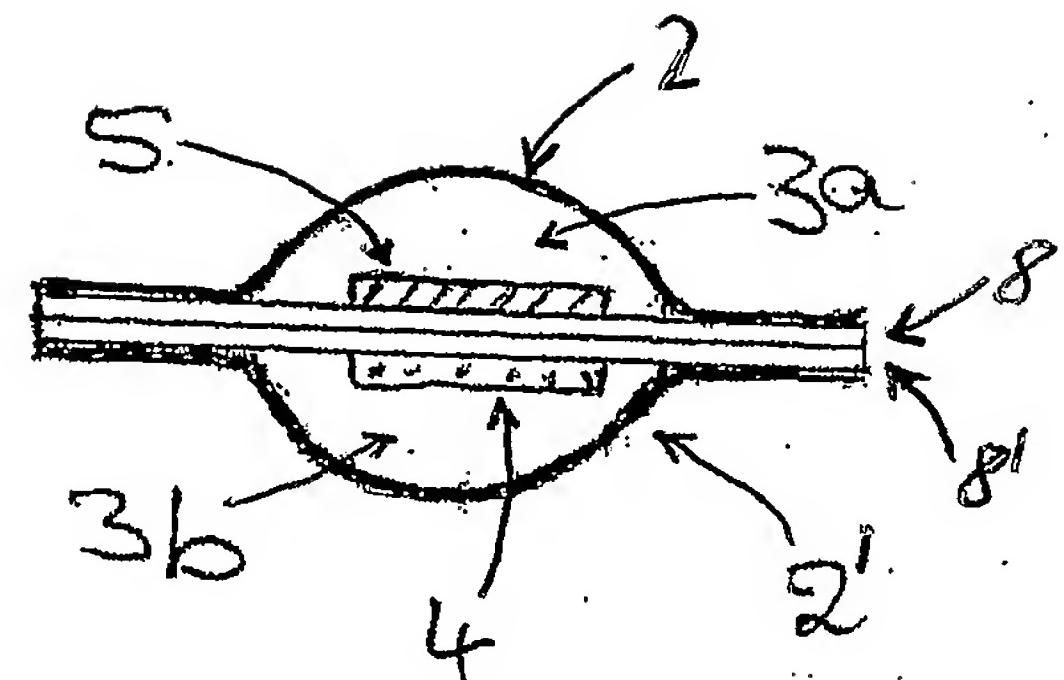
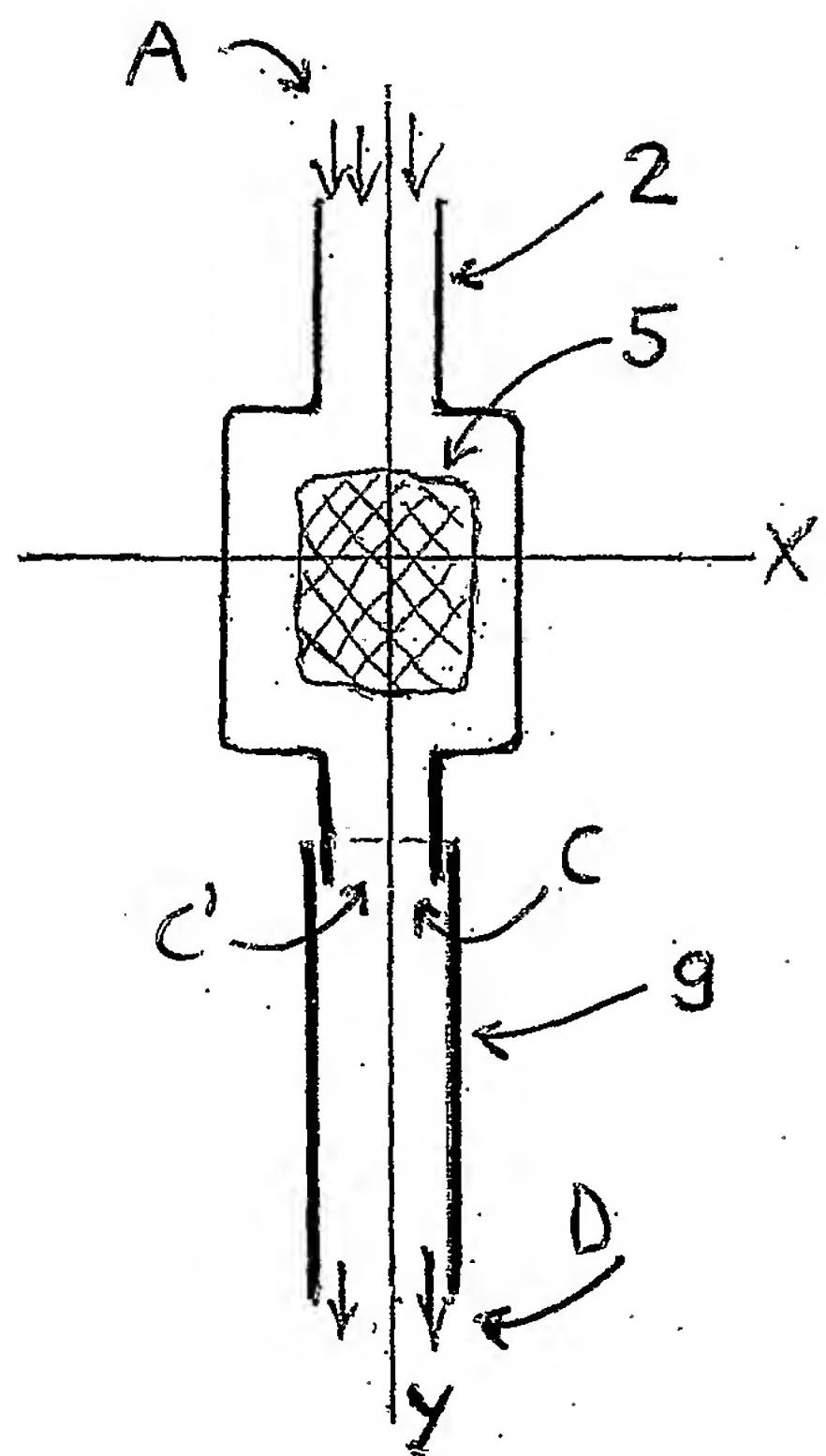


FIG. 2D

FIG. 2E

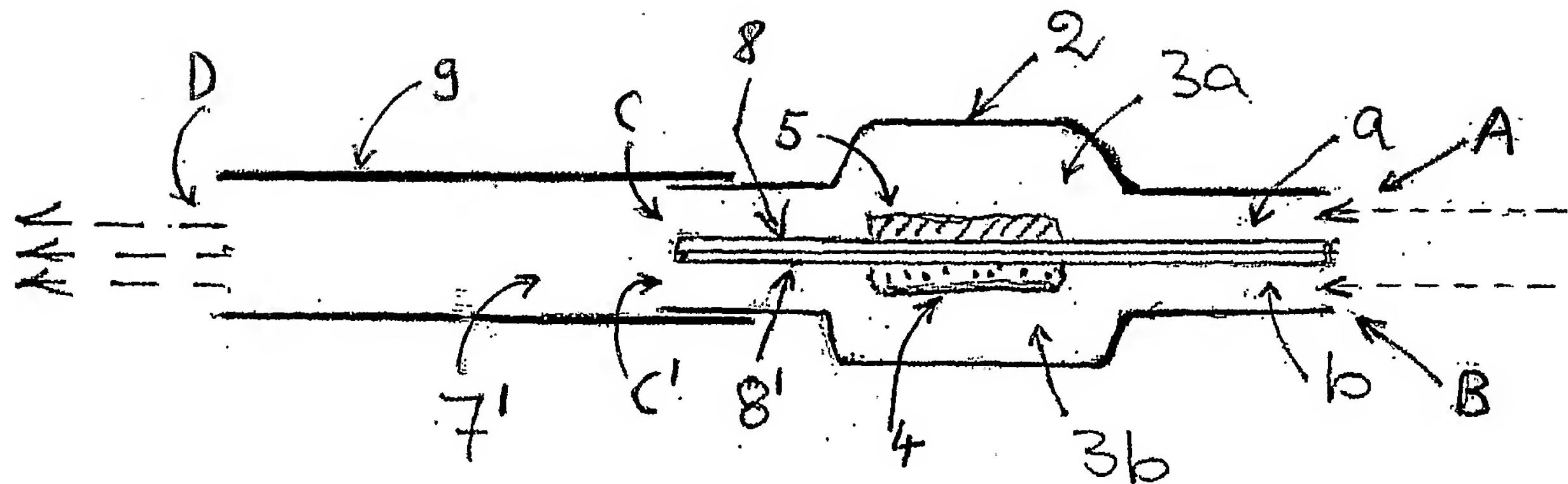


FIG. 3A

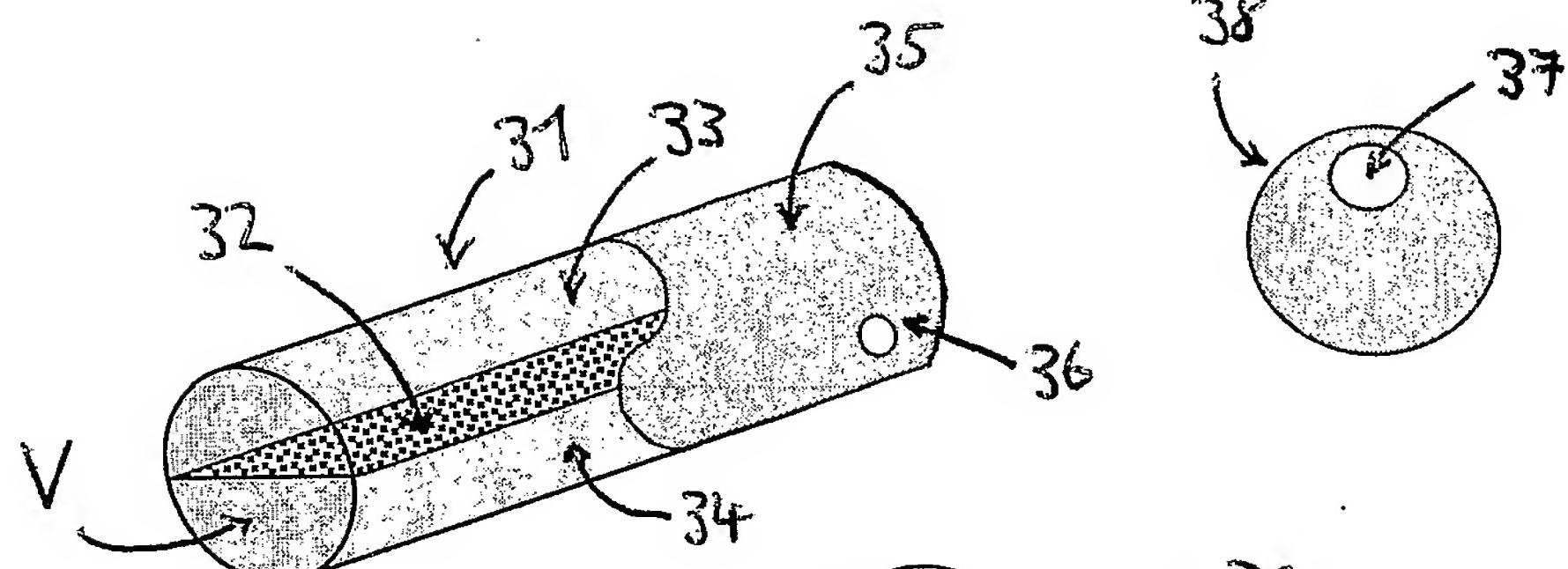


FIG. 3B

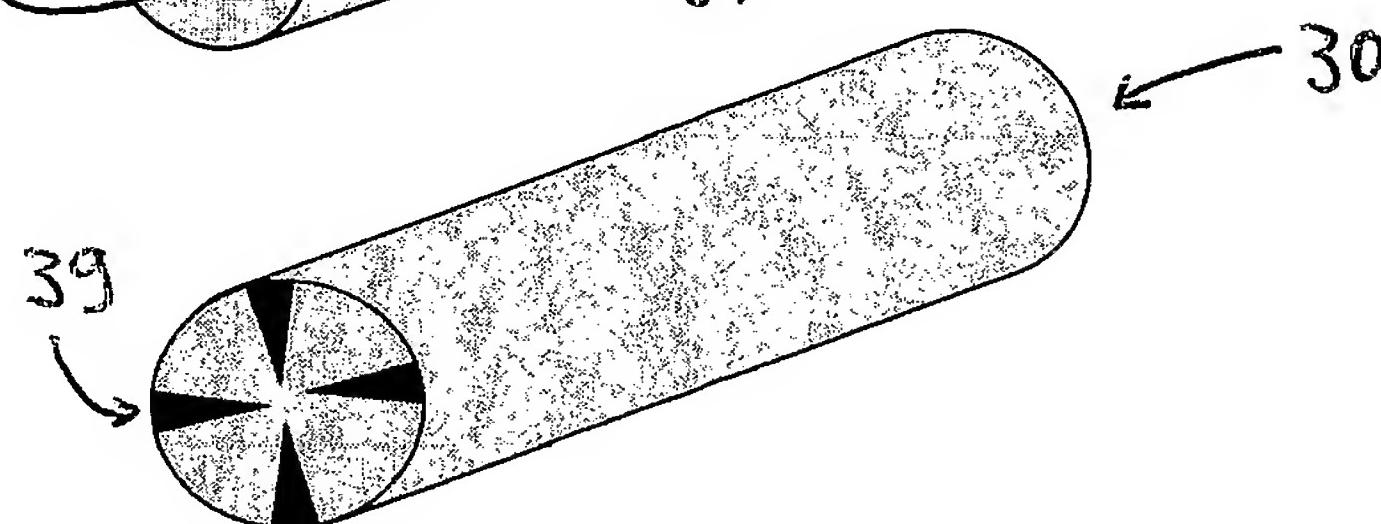


FIG. 4A

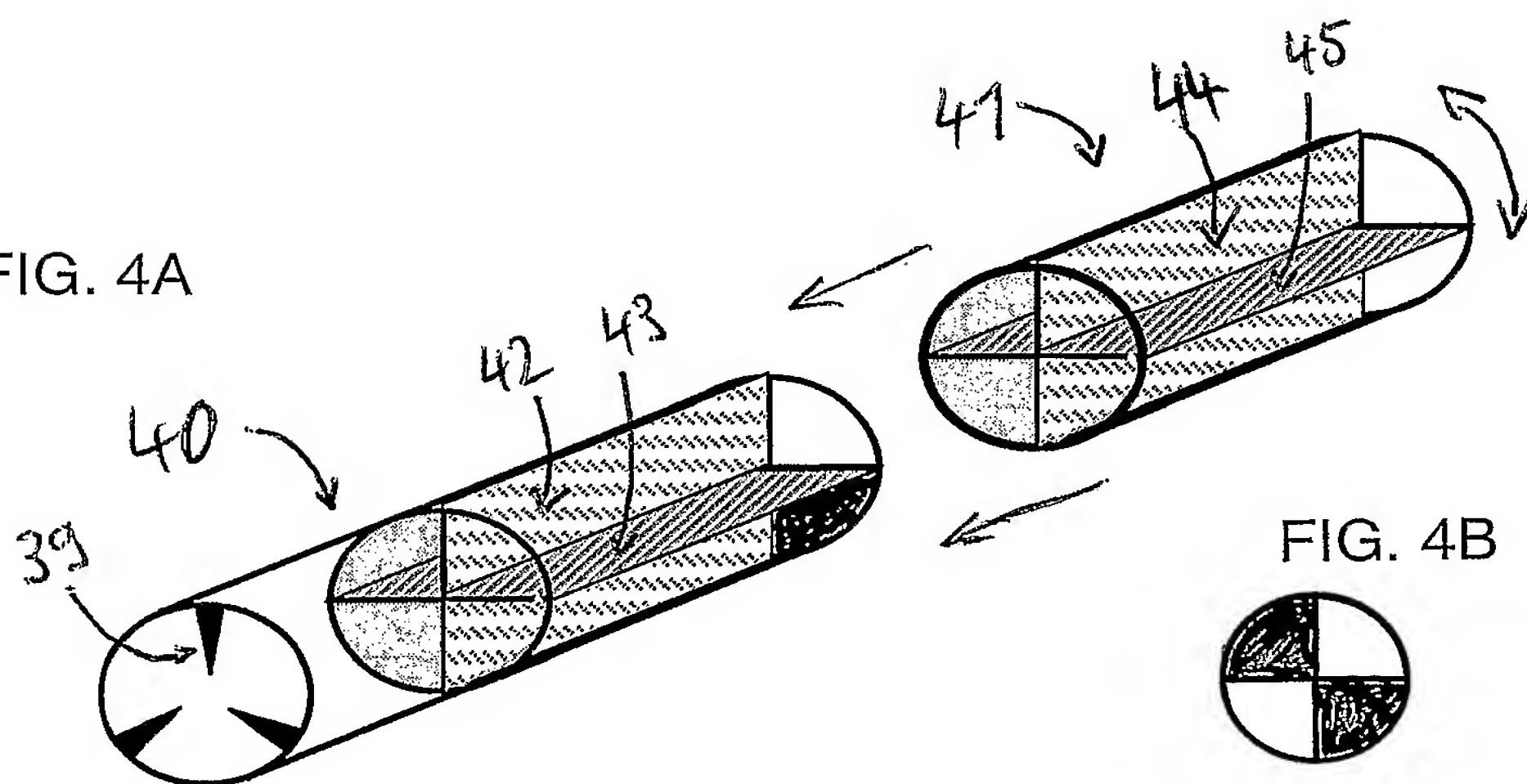


FIG. 4B

FIG. 5

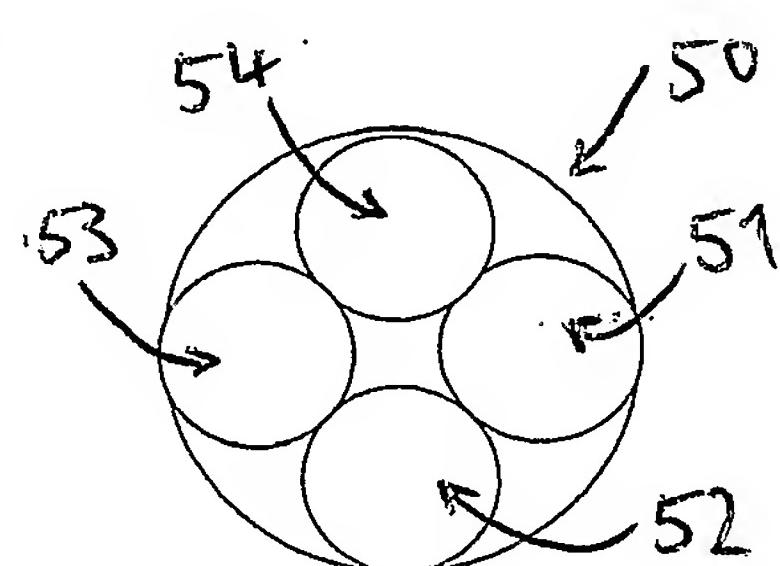
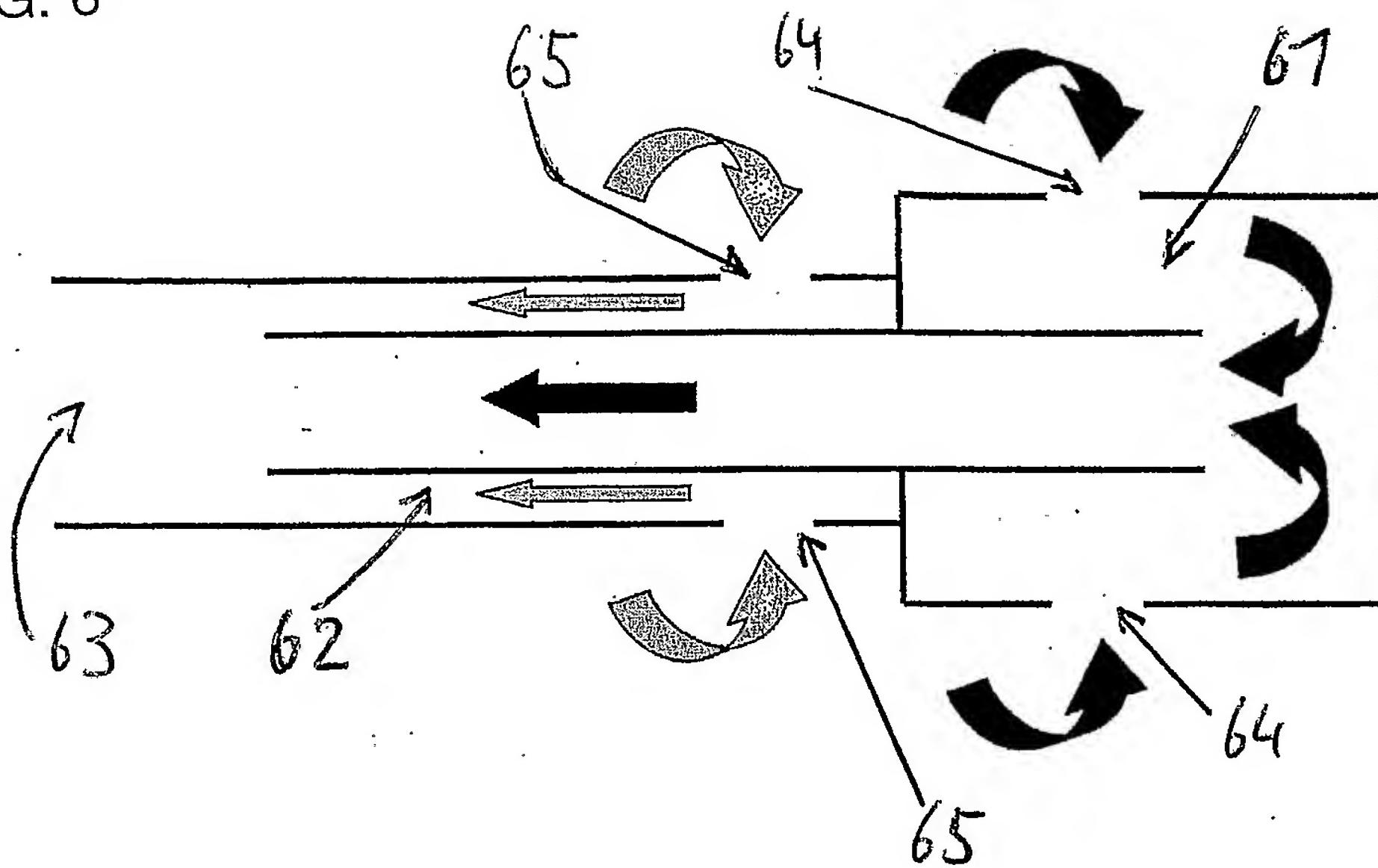


FIG. 6



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/012947

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A24F47/00 A61M15/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61M A24F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 765 348 A (HONEYCUTT ET AL) 23 August 1988 (1988-08-23) column 2, line 7 – line 59	1,2,5,6, 10-12
Y	-----	3,4
Y	GB 1 017 032 A (AEROSMOKE LIMITED) 12 January 1966 (1966-01-12) column 3, line 25 – line 31; example 2 -----	3,4
X	US 4 800 903 A (RAY ET AL) 31 January 1989 (1989-01-31) column 4, line 55 – column 5, line 10 -----	1,3,4,9
X	US 5 746 227 A (ROSE ET AL) 5 May 1998 (1998-05-05) column 2, line 17 – line 20 ----- -/-	1

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 April 2005

Date of mailing of the international search report

06/05/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Pille, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/012947

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/045484 A (ALEXZA MOLECULAR DELIVERY CORPORATION) 5 June 2003 (2003-06-05) paragraph '0037! -----	1
A	US 2003/051728 A1 (LLOYD PETER M ET AL) 20 March 2003 (2003-03-20) abstract -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2004/012947

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: **23, 24**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
PCT Rule 39.1 (iv) - method for treatment of the human or animal body by therapy.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.



No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/012947

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 4765348	A	23-08-1988	AU AU BR CA DE GB	580922 B2 8181787 A 8706663 A 1291686 C 3741008 A1 2199229 A ,B		02-02-1989 07-07-1988 19-07-1988 05-11-1991 23-06-1988 06-07-1988
GB 1017032	A	12-01-1966	CH DE	452119 A 1467752 A1		31-05-1968 12-12-1968
US 4800903	A	31-01-1989	AT AU AU BR CA CN DE DE EP ES IL IN JP JP JP KR LT LV MX PH SE SE SU TR US US	77248 T 589182 B2 5746386 A 8602341 A 1254478 A1 86103434 A ,B 3685687 D1 3685687 T2 0202512 A2 8900243 A1 78647 A 167315 A1 1905450 C 6034829 B 61271975 A 9305444 B1 2271 R3 5373 A3 166836 B 24657 A 463959 B 8503178 A 1549472 A3 24026 A 4907605 A 4736755 A		15-07-1992 05-10-1989 27-11-1986 21-01-1987 23-05-1989 26-11-1986 23-07-1992 14-01-1993 26-11-1986 16-10-1989 17-09-1990 06-10-1990 08-02-1995 11-05-1994 02-12-1986 22-06-1993 15-12-1993 10-03-1994 09-02-1993 07-09-1990 18-02-1991 25-11-1986 07-03-1990 04-02-1991 13-03-1990 12-04-1988
US 5746227	A	05-05-1998	US US AT AU AU AU AU AU CA DE DK EP EP ES ES NZ NZ PT WO US	5441060 A 6595209 B1 266951 T 693783 B2 6171994 A 703023 B2 6380498 A 2154873 A1 69433788 D1 683632 T3 1470833 A1 0683632 A1 2130898 A1 2220912 T3 262292 A 314999 A 683632 T 9417679 A1 5687746 A		15-08-1995 22-07-2003 15-06-2004 09-07-1998 29-08-1994 11-03-1999 18-06-1998 18-08-1994 24-06-2004 12-07-2004 27-10-2004 29-11-1995 01-07-1999 16-12-2004 22-08-1997 25-03-1998 30-09-2004 18-08-1994 18-11-1997
WO 03045484	A	05-06-2003	AU	2002364508 A1		10-06-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/012947

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 03045484	A		CA 2462576 A1 EP 1455875 A2 WO 03045484 A2 US 2003131843 A1 US 2004099269 A1	03-06-2003 15-09-2004 05-06-2003 17-07-2003 27-05-2004
US 2003051728	A1	20-03-2003	CA 2447081 A1 CA 2447210 A1 CA 2447354 A1 CN 1512900 A CN 1514719 A CZ 20033223 A3 CZ 20033249 A3 EP 1392381 A1 EP 1392242 A1 EP 1392263 A2 HU 0401008 A2 HU 0401948 A2 JP 2005503846 T JP 2004532881 T JP 2004529724 T MX PA03011268 A MX PA03011269 A WO 02098496 A1 WO 02098389 A1 WO 02098390 A2 US 2003015196 A1 US 2003015197 A1 US 2003035776 A1 US 2004096402 A1 US 2004099269 A1 US 2003062042 A1	12-12-2002 12-12-2002 12-12-2002 14-07-2004 21-07-2004 14-07-2004 12-05-2004 03-03-2004 03-03-2004 03-03-2004 30-08-2004 28-01-2005 10-02-2005 28-10-2004 30-09-2004 18-03-2004 18-03-2004 12-12-2002 12-12-2002 12-12-2002 23-01-2003 23-01-2003 20-02-2003 20-05-2004 27-05-2004 03-04-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/012947

A. Klassifizierung des Anmeldungsgegenstandes
IPK 7 A24F47/00 A61M15/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61M A24F

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 765 348 A (HONEYCUTT ET AL) 23. August 1988 (1988-08-23) Spalte 2, Zeile 7 – Zeile 59	1, 2, 5, 6, 10-12
Y	-----	3, 4
Y	GB 1 017 032 A (AEROSMOKE LIMITED) 12. Januar 1966 (1966-01-12) Spalte 3, Zeile 25 – Zeile 31; Beispiel 2	3, 4
X	US 4 800 903 A (RAY ET AL) 31. Januar 1989 (1989-01-31) Spalte 4, Zeile 55 – Spalte 5, Zeile 10	1, 3, 4, 9
X	US 5 746 227 A (ROSE ET AL) 5. Mai 1998 (1998-05-05) Spalte 2, Zeile 17 – Zeile 20	1
	-----	-/-



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
 "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
 "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist
 "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
 "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
 "P" Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
 "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
 "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
 "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. April 2005

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

06/05/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL – 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Pille, S

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/012947

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 03/045484 A (ALEXZA MOLECULAR DELIVERY CORPORATION) 5. Juni 2003 (2003-06-05) Absatz '0037! -----	1
A	US 2003/051728 A1 (LLOYD PETER M ET AL) 20. März 2003 (2003-03-20) Zusammenfassung -----	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/012947

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. 23, 24
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Regel 39.1(iv) PCT – Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers
2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der Internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/012947

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 4765348	A	23-08-1988	AU AU BR CA DE GB	580922 B2 8181787 A 8706663 A 1291686 C 3741008 A1 2199229 A ,B		02-02-1989 07-07-1988 19-07-1988 05-11-1991 23-06-1988 06-07-1988
GB 1017032	A	12-01-1966	CH DE	452119 A 1467752 A1		31-05-1968 12-12-1968
US 4800903	A	31-01-1989	AT AU AU BR CA CN DE DE EP ES IL IN JP JP JP KR LT LV MX PH SE SE SU TR US US	77248 T 589182 B2 5746386 A 8602341 A 1254478 A1 86103434 A ,B 3685687 D1 3685687 T2 0202512 A2 8900243 A1 78647 A 167315 A1 1905450 C 6034829 B 61271975 A 9305444 B1 2271 R3 5373 A3 166836 B 24657 A 463959 B 8503178 A 1549472 A3 24026 A 4907605 A 4736755 A		15-07-1992 05-10-1989 27-11-1986 21-01-1987 23-05-1989 26-11-1986 23-07-1992 14-01-1993 26-11-1986 16-10-1989 17-09-1990 06-10-1990 08-02-1995 11-05-1994 02-12-1986 22-06-1993 15-12-1993 10-03-1994 09-02-1993 07-09-1990 18-02-1991 25-11-1986 07-03-1990 04-02-1991 13-03-1990 12-04-1988
US 5746227	A	05-05-1998	US US AT AU AU AU AU CA DE DK EP EP ES ES NZ NZ PT WO US	5441060 A 6595209 B1 266951 T 693783 B2 6171994 A 703023 B2 6380498 A 2154873 A1 69433788 D1 683632 T3 1470833 A1 0683632 A1 2130898 A1 2220912 T3 262292 A 314999 A 683632 T 9417679 A1 5687746 A		15-08-1995 22-07-2003 15-06-2004 09-07-1998 29-08-1994 11-03-1999 18-06-1998 18-08-1994 24-06-2004 12-07-2004 27-10-2004 29-11-1995 01-07-1999 16-12-2004 22-08-1997 25-03-1998 30-09-2004 18-08-1994 18-11-1997
WO 03045484	A	05-06-2003	AU	2002364508 A1		10-06-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/012947

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 03045484 A		CA 2462576 A1 EP 1455875 A2 WO 03045484 A2 US 2003131843 A1 US 2004099269 A1	03-06-2003 15-09-2004 05-06-2003 17-07-2003 27-05-2004
US 2003051728 A1	20-03-2003	CA 2447081 A1 CA 2447210 A1 CA 2447354 A1 CN 1512900 A CN 1514719 A CZ 20033223 A3 CZ 20033249 A3 EP 1392381 A1 EP 1392242 A1 EP 1392263 A2 HU 0401008 A2 HU 0401948 A2 JP 2005503846 T JP 2004532881 T JP 2004529724 T MX PA03011268 A MX PA03011269 A WO 02098496 A1 WO 02098389 A1 WO 02098390 A2 US 2003015196 A1 US 2003015197 A1 US 2003035776 A1 US 2004096402 A1 US 2004099269 A1 US 2003062042 A1	12-12-2002 12-12-2002 12-12-2002 14-07-2004 21-07-2004 14-07-2004 12-05-2004 03-03-2004 03-03-2004 03-03-2004 30-08-2004 28-01-2005 10-02-2005 28-10-2004 30-09-2004 18-03-2004 18-03-2004 12-12-2002 12-12-2002 12-12-2002 23-01-2003 23-01-2003 20-02-2003 20-05-2004 27-05-2004 03-04-2003